



TITLE:

Morphological Studies on the Hepatotoxic Effects of Various Inhalation Anesthetic Drugs(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Okamoto, Takashi

CITATION:

Okamoto, Takashi. Morphological Studies on the Hepatotoxic Effects of Various Inhalation Anesthetic Drugs. 京都大学, 1972, 医学博士

ISSUE DATE:

1972-03-23

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/213844>

RIGHT:

氏 名	岡 本 健 おか もと たかし
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	医 博 第 400 号
学位授与の日付	昭 和 47 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 5 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	医 学 研 究 科 外 科 系 専 攻
学 位 論 文 題 目	Morphological Studies on the Hepatotoxic Effects of Various Inhalation Anesthetic Drugs (各種吸入麻酔薬の肝毒性に関する形態学的研究)

(主 査)
論文調査委員 教授 稲 本 晃 教授 藤 原 元 始 教授 木 村 忠 司

論 文 内 容 の 要 旨

麻酔薬の肝毒性に関する問題には、クロロホルムの肝障害以来、多くの関心が向けられてきた。特に最近、新しいハロゲン化麻酔薬であるハロセン・メトキシフルレインが広く臨床に使用され、かつ又その肝毒性が問題になっている折から、麻酔薬の肝臓に及ぼす影響が再び盛んに検討される様になった。

しかるに、この問題に関する今までの研究は、肝機能検査や光学顕微鏡を用いたものが多く、最近とみに解像力を増している電子顕微鏡を用いたものは極めて少い。

本研究は、現在主に用いられている麻酔薬の肝微細構造に及ぼす影響を、電子顕微鏡を中心として形態学的に再検討し、合せて現在問題になっているハロセンの肝毒性の原因についても考察した。

実験動物にはマウスと家兎を、麻酔薬にはエーテル、サイクロプロペイン、ハロセン、メトキシフルレイン、クロロホルムを用いた。

又麻酔薬の肝臓への作用を強調するため、各々臨床使用濃度で1日1時間ずつ7日間の繰返し投与を行った。尚この他、同様な方法で、低酸素及び炭酸ガス蓄積のみの影響をも比較検討した。

試料はマウスについては7日間の実験終了直後と、更に7日間の回復期間をおいたものとの二回に分け、いずれも断頭致死せしめて採取した。又家兎では実験前、実験第3日目、実験第7日目及び実験終了後7日目に各々 biopsy により採取し、同時に肝機能をも比較するため、血清トランスアミナーゼを測定した。非ハロゲン化麻酔薬であるエーテル、サイクロプロペインは共に電子顕微鏡所見として、非特異的な滑面小胞体の量的な増加とグリコーゲン顆粒の減少を認めるのみで著明な変化はなかった。

新しいハロゲン化麻酔薬であるハロセン、メトキシフルレインについては、特に小胞体に程度の差はあるが共通点がみられた。即ち、粗面小胞体は一部脱顆粒を起して胞状に開大し、その中に small lipid body を含んでいる所見がみられ、それが融合して脂肪滴に変化していた。これらは又光学顕微鏡では脂肪沈着としてみられた。脂肪滴の precursor である small lipid body は、以上の如く小胞体と密接な関係を有するが、通常脂肪は蛋白合成の場である小胞体に於いて lipoprotein となり、更に小胞体を通して血中に

放出されると考えられている。

ハロセン、メトキシフルレインに見られる変化は、転送されるべき脂肪が小胞体内に蓄積したものとも考えられ、これらの麻醉薬が小胞体或はそれに含まれる酵素に何らかの抑制作用を有することが示唆される。又メトキシフルレインはハロセンに比し、小胞体の変化の程度がより大きく、又ミトコンドリアについても膨化等の軽度の変化を認めた。尚、これらの変化はいずれも7日間の回復期間後には消失し正常に復していた。

クロロホルムでは、約半数に中心性壊死が認められ、電子顕微鏡でもミトコンドリアの膨化、限界膜の鋸歯状凹凸、又クリスタの配列異常等の変性像がみられた。小胞体についても、ハロセン、メトキシフルレインよりも更に強度な開大と不正空胞化が認められた。血清トランスアミナーゼはクロロホルムのみ著明に上昇し、特に実験第3日目に最高となり、以後形態学的所見の改善と共に下降した。

以上各種吸入麻醉薬の繰返し投与の肝微細構造の変化を電子顕微鏡を中心として観察したが、(1)エーテル、サイクロプロペインは肝細胞には殆んど無毒であり、(2)ハロセン、メトキシフルレインは小胞体系の抑制による一時的な脂質の転送過程の障害を認め、(3)クロロホルムは各細胞小器官に多様性の変化を招来し、かなり強い肝毒性を示した。

論文審査の結果の要旨

著者は近来多用されるハロゲン化吸入麻醉薬の肝毒性に注目し、肝細胞微細構造の変化を中心として形態学的に在来の吸入麻醉薬と比較検討した。臨床的に急性術後肝壊死は反復麻醉例に多い事実を考慮し、飢餓、栄養摂取障害等の影響を避け、肝への作用を強調するため反復麻醉を行ない、家兎においては呼吸循環管理によって、その抑制による二次的な変化の介入を避けた。

結果は上述の如く、エーテル、サイクロプロペインでは肝細胞微細構造に正常範囲の変動がみられたのみで細胞内脂肪蓄積、浸潤は毫もみとめられなかった。ハロセン、メトキシフルレインでは粗面小胞体脱顆粒、膨化、脂肪小体の出現等蛋白生成、リボ蛋白生成過程、脂肪転送過程の障害が中心的で、糸粒体その他の変化は軽く、すべて一過性で、回復期に修復がみられた。クロロホルムでは糸粒体にとくに強い変性、崩壊があらわれ真性の肝細胞毒性を示し、回復期にも大部分残存した。これに比してハロセン、メトキシフルレインによる肝細胞変化は潜在性毒性を示すと考えられる。

よって、本論文は医学博士の学位論文として価値あるものと認める。